



Title	Phosphodiesterase 3A1 protects the heart against angiotensin II-induced cardiac remodeling through regulating transforming growth factor- expression( 内容・審査結果要旨 )
Author(s)	岩谷, 章司
Citation	
Issue Date	2014-03-25
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/599">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/599</a>
Rights	© 2014 by the International Heart Journal Association
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2023-05-04T23:24:58Z

## 論文内容要旨

しめい 氏名	いわや しょうじ 岩谷 章司
学位論文題名	Phosphodiesterase 3A1 protects the heart against angiotensin II-induced cardiac remodeling through regulating transforming growth factor- $\beta$ expression. (PDE3A1 は TGF- $\beta$ 発現を制御することにより、アンジオテンシン II による心臓リモデリングを抑制する。)
<p>レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系および交感神経系活性の亢進は、それぞれアンジオテンシン II (Ang II) タイプ 1 受容体および <math>\beta_1</math> 受容体を刺激することで、心肥大や心筋線維化といった心臓リモデリングを誘導し、心不全増悪の原因となる。ホスホジエステラーゼ 3A (PDE3A) は心筋細胞において、<math>\beta_1</math> 受容体刺激により生じた cAMP を分解し、心筋収縮を制御している。これまでの報告によれば、<math>\beta_1</math> 受容体シグナルと Ang II 受容体シグナル伝達経路にはクロストークが存在する可能性が指摘されている。本研究では、PDE3A が <math>\beta_1</math> 受容体シグナルだけではなく、Ang II 受容体シグナルを調節することで心臓リモデリングを抑制するという仮説を検証するため、野生型マウス (WT) および心臓特異的 PDE3A1 過剰発現マウス (TG) に対して、浸透圧ミニポンプを用いて Ang II (800 ng/min/day) の持続皮下投与を行ない、心臓リモデリングを誘発した。心臓超音波検査では、WT マウスで認められた Ang II 投与による求心性心肥大が、TG マウスでは抑制された。心重量・前脛骨長比も TG マウスでは Ang II 投与による増加が抑制された。また、左室心筋細胞面積は WT マウスでは Ang II 投与により増加したが、TG マウスでは変化を認めなかった。これらの結果から、Ang II 投与による心筋細胞肥大が PDE3A により抑制されることが明らかとなった。また、心筋線維化を Elastica-Masson 染色を用いて評価したところ、Ang II 投与による心筋線維化は WT、TG マウス両者共に認めたが、線維化の程度は WT マウスと比較して TG マウスで抑制されており、PDE3A は Ang II による心筋線維化を抑制することが示された。トランスフォーミング増殖因子 <math>\beta</math> (TGF-<math>\beta</math>) は Ang II による心筋肥大、心筋線維化の key molecule であるが、ウエスタンブロッティング法を用いて検討したところ、TGF-<math>\beta</math> の発現が TG マウスでは WT マウスと比較して低下しており、Ang II 投与により WT マウスでは TGF-<math>\beta</math> の発現が増加していたが、TG マウスでは変化が認められなかった。これらの結果は、PDE3A が TGF-<math>\beta</math> の発現を制御することで、Ang II により引き起こされる心臓リモデリングを抑制するという、新たな PDE3A の心筋保護効果を示唆する。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

# 学位論文審査結果報告書

平成26年3月5日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

## 【審査結果要旨】

氏名 岩谷章司

所属 循環器血液内科学講座

学位論文題名

Phosphodiesterase 3A1 protects the heart against angiotensin II-induced cardiac remodeling through regulating transforming growth factor- $\beta$  expression

レニン・アンギオテンシン系および交感神経系の亢進は、それぞれアンギオテンシン II (Ang II) タイプ 1 受容体および  $\beta$  1 受容体を刺激することで心肥大や心筋線維化といった心臓リモデリングを誘導して心不全増悪の要因となる。ホスホジエステラーゼ 3A (PDE3A) は心筋細胞において  $\beta$  1 受容体刺激により生じた cAMP を分解し心筋収縮を制御していることが知られている。本論文は PDE3A が  $\beta$  1 受容体シグナルだけでなく Ang II 受容体シグナルを調節することで心臓リモデリングを抑制することを示したものである。研究内容については、心臓特異的 PDE3A1 過剰発現マウスを用いて Ang II 投与により心肥大が抑制されることを示し、線維化の程度についても対照群のマウスに比較して軽度であることが明らかにされた。また生化学的手法により、この PDE3A 過剰発現の効果が TGF- $\beta$  の発現制御を介している可能性があることが示唆された。本研究で得られた成果は、心肥大・心筋線維化についての新たな機序に

迫るものであり、臨床的にも高く評価できると考えられる。審査委員の論文に対するコメントにも的確に回答・論文の修正がなされており、本研究は本学医学博士授与に値するものと判断できる。

論文審査委員	主査	挾間 章博
--------	----	-------

	副査	木村 純子
--	----	-------

	副査	桃井 伸緒
--	----	-------